论 著 文章编号：0253-3626(2008)12-1479-05

NRP-1 对喉癌 Hep-2 细胞增殖侵袭及体外癌细胞促血管形成的影响

龚 宇[1]，胡国华[1]，汤为学[2]，董蒲江[2]，黄春蓓[3]

（1. 重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科；2. 重庆医科大学附属第一医院神经病学实验室，重庆 400016；
3. 重庆市第九人民医院，重庆 400700）

【摘 要】目的：探讨 NRP-1 对喉癌 Hep-2 细胞株的增殖迁移、侵袭及体外血管形成的功能的影响，为研究 NRP-1 在喉癌发生发展过程中的作用提供依据。方法：用 MTT 法、细胞运动实验、细胞侵袭实验及体外血管生成实验分别检测 NRP-1 抗体组及对照组 Hep-2 细胞株增殖、粘附迁移、侵袭能力及体外促血管形成的能力并进行比较。结果：NRP-1 抗体干预组 Hep-2 细胞增殖抑制率随 NRP-1 抗体浓度的增加而升高（r=0.624，P<0.01）。NRP-1 抗体处理 48 h 后细胞迁移能力减弱、细胞粘附能力明显减弱、侵袭力明显下降，均与对照组差异有显著性（P<0.01），在体外基质胶上诱导血管细胞形成的管腔也明显减少（P<0.01）。结论：NRP-1 抗体有效抑制了喉癌 Hep-2 细胞株的增殖、粘附、迁移、侵袭能力及癌细胞促体外血管形成的能力，证实 NRP-1 不仅在肿瘤血管生成中起到重要作用，其对癌细胞自身增殖及迁移也有显著影响，提示 NRP-1 在喉癌发生发展过程中起到重要作用，拮抗 NRP-1 可能成为肿瘤治疗新途径。

【关键词】喉肿瘤；神经纤毛蛋白 -1；肿瘤形成；血管生成

【中国图书分类法分类号】R739.65 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-05-14

The effect of NRP-1 on priliferation, invasion and tumor angiogenesis of human laryngocarcinoma cell line Hep-2

GONG Yu, et al

(*Department of Otdaryngology, the First Affiliated Hospital, Chongqiing Medical University*)

【Abstract】*objective*: To identify the function of NRP-1 in progression and angiogenesis of laryngocarcinoma cell line Hep-2 in vitro. *methods*: MTT, the cell migrate, attack and vascular formation experiments in vitro was used to evaluate the effect of NRP-1 antigen on the migrate, attack and angiogenesis capability of laryngocarcinoma cell line Hep-2. *Results*: The proliferation inhibition ratio of Hep-2 cells was risen up as the NRP-1 antigen's concentration was increaced (r=0.624, P<0.01). The number of cells migrated in the group with NRP-1 antigen was fewer than that in the control group (P<0.01). After Hep-2 cells were treated with NRP-1 antigen for 48 hours, compared with the control group, the adhesion, invasion ability was significantly weakened (P<0.01) and induction of vessel lumina formation on matrigel was much less in vitro (P<0.01). *Conclustion*: The NRP-1 antigen suppressed the Hep-2 cell line's proliferation, adhesion, migration, invasion, and angiogenesis in vitro, confirmed that NRP-1 not only played an impotant role in vascular endothelial cell angiogenesis, but also had remarkable influence on Hep-2 cells. It suggested that NRP-1 may plays an impotant role in the laryngocarcinoma's tumorigenesis and developing process, inhibit the expression of NRP-1 may be a new stratage in the treatment of laryngocarcinoma

【Key words】 Laryngeal carcinoma; Neuropilin-1; Tumorigenesis; Angiogenesis.

血管内皮生长因子（Vascular endothelial growth factor, VEGF）家族已被证实是强效的血管淋巴管生成调节因子，其各成员及相应的特异性受体信号转导在促进肿瘤生成、生长和转移中的重要作用已被肯定。NRP-1 是近年来发现的 VEGF 家族新型受体，大量的研究表明，作为 VEGFR-2 的共受体，表达于血管内皮细胞表面的 NRP-1 能促进血管内皮细胞的迁移及增殖能力，在肿瘤的新生血管生成及肿瘤远处转移中起着重要作用。已有研究报道 NRP-1 蛋白在多种肿瘤组织如星形胶质细胞瘤、胰

作者介绍：龚 宇（1983- ），女，硕士，
研究方向：头颈肿瘤。
通讯作者：胡国华，男，教授，E-mail：hghcq@sina.com。
基金项目：重庆市自然基金（2006BB5294）；重庆市卫生局基金项目（072070）。

腺癌、乳腺癌、胃癌、结肠癌、食管鳞癌、前列腺癌、黑色素瘤、白血病及多种癌细胞株中均呈高表达[1-3]，在人喉癌组织及喉癌 Hep-2 细胞株中亦检测到 NRP-1 高表达，对于无 VEGFR-2 表达的 Hep-2 细胞株[4]，NRP-1 作用仍不明确，本研究通过检测用抗体拮抗 NRP-1 的表达后喉癌 Hep-2 细胞株的增殖及侵袭能力及 Hep-2 细胞对促体外血管生成作用有无改变，探讨 NRP-1 在喉癌发生发展中所起的作用。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 材料和试剂 RPMI1640、DMEM 培养基购于美国 GIBCO 公司，新生小牛血清购于杭州四季青生物工程材料有限公司，胰蛋白酶、MTT、DMSO(冻存用)购于美国 Sigma 公司，PBS 购于北京中杉生物技术有限公司，-20℃保存，重组鼠 NRP-1 抗体购于美国 R&D Diagnostics 公司，-20℃保存。(DNAMAN windows 软件计算重组鼠 NRP-1 抗体与人 NRP-1 抗体同源性近 93%[见图 1]，可代替重组人 NRP-1 抗体。) Matrigel 胶购于 Millipore 公司，transwell 小室购于美国 Costar 公司。

1.1.2 细胞株来源 Hep-2 细胞株购于上海细胞库。成纤维细胞 3T3 细胞株(NIH3T3)承重庆医科大学病理生理教研室惠赠，制备其上清用于体外细胞侵袭实验，人脐静脉内皮细胞株(HUVEC)购于南京凯基生物有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 喉癌 Hep-2 细胞株、HUVEC 用含 10%新生小牛血清的 RPMI1640 培养基，NHI3T3 细胞株用含 10%新生小牛血清的 DMEM 培养基，在 37℃、5% CO_2 及饱合湿度环境下常规培养，2～3 d 换液传代 1 次。取对数生长期细胞进行实验。

1.2.2 NRP-1 对 Hep-2 细胞生长的影响 实验设空白对照组、细胞对照组、处理组(NRP-1 最终浓度分别为 1 μg/ml、2 μg/ml、5 μg/ml、10 μg/ml 4 个浓度)，每组 6 复孔。取对数生长期细胞，胰蛋白酶消化后，用含 10%小牛血清的完全培养基配制成的单细胞悬液，调整细胞密度为 5×10^4 个 /ml 接种于 96 孔板，每孔 200 μl。在 37 ℃、5% CO_2 及饱合湿度环境下常规培养至 48 h 后每孔加入 20 μl MTT 液，孵箱内常规培养 4 h，弃上清，每孔加入 DMSO200 μl 溶解结晶，酶标仪测 A570 值。计算细胞生长抑制率：

细胞生长抑制率% =(1- 处理组 A 值/ 细胞对照组 A 值)×100%[5]。

得出最佳细胞作用浓度。

1.2.3 NRP-1 抗体对喉癌 Hep-2 细胞株运动力的影响(细胞迁移力实验)24 孔板内先放入 8 mm×8 mm 消毒玻片，取对数生长期细胞，胰蛋白酶消化后，用含 10%小牛血清的完全培养基配制成的单细胞悬液，调整细胞密度为 1×10^4 个 /ml 慢慢滴加入孔内，处理组加入最佳作用浓度的重组人 NRP-1 抗体，对照组用等量 PBS 代替，每组设 6 孔，每孔 1 ml。37 ℃、5% CO_2 及饱合湿度环境下常规培养 12 h，1 mm 空针针头轻挑出玻片，再在 37℃、5% CO_2 及饱合湿度环境下培养 48 h，95%酒精固定 30 min，PBS 冲洗 3 次，每次 3 min，瑞氏染色，并在倒置显微镜下观察每孔细胞向原来覆盖玻片而无细胞贴壁处迁移情况，每孔随机抽取 3 个视野(×200)，计数爬行出来的细胞个数。(判断标准：以玻片所印横线为界，空白边靠近横线的单个细胞，整个胞体均移出为一个阳性细胞。)

1.2.4 NRP-1 抗体对喉癌 Hep-2 细胞株粘附能力的影响(MTT 法细胞粘附率实验) 取对数生长期细胞，实验分设处理组及对照组：处理组细胞预先用最佳浓度 NRP-1 抗体干预，对照组在培养基中加入等量 PBS，均作用 48 h 后胰蛋白酶消化，配制成的单细胞悬液，调整细胞密度为 2.5×10^5 个 /ml 接种于 96 孔板，处理组及对照组均分 5 小组，每小组 6 孔，每孔 200 μl。37 ℃、5%CO_2 及饱合湿度环境下培养，前 4 小组分别于 30 min、60 min、90 min、120 min 时吸出上清，每孔加入无血清的 1640 培养液 200 μl 后离心弃第五组上清液，加入无血清的 1640 培养液 200 μl(模式见图 4)。每孔加入 20 μl MTT 液，4 h 后酶标仪下 570 nm 处比色得出光密度值，计算粘附率。计算公式：

30 min(60 min、90 min、120 min)细胞粘附率% =30 min(60 min、90 min、120 min)A 值 / 第五组细胞 (总细胞)A 值×100%。

1.2.5 NRP-1 抗体对喉癌 Hep-2 细胞株侵袭力的影响(transwell 小室检测细胞侵袭力) NH3T3 无血清细胞上清的制备：100 ml 培养瓶内 NH3T3 细胞长至铺满 80%~90%底板时，去上清液，PBS 洗 3 次。加入无血清 DMEM 培养液 6 ml，常规培养 24 h，取上清液离心(1 000 r/min)，去沉渣后至 -20℃备用。实验设处理组及对照组：取对数生长期细胞，处理组细胞预先用最佳浓度，对照组在培养基中加入等量 PBS，均作用 48 h 备用。10 μl matrigel 胶和 40 μl 1640 培养液先后加入 Trancwell 上室(8.0 μl 膜孔径)，置紫外灯下过夜促凝。用胰蛋白酶消化处理组及对照组的细胞，调整密度至 5×10^5 个 /ml，加 400 μl 入 Transwell 上室，观察 5 min，无液体渗漏，放入已加 600 μl NH3T3无血清细胞上清的 24 孔板。37 ℃、5% CO_2 及饱合湿度环境下培养 36 h，取出 Transwell 小室，用棉签将上室细胞轻轻擦除，95%酒精固定下室已侵袭的细胞 30 min，HE 染色。用倒置显微镜拍照并随机计数 5 个视野(×200)中的细胞。每组设 3 个小室。以侵袭细胞的相对数表示肿瘤细胞的侵袭力。

1.2.6 NRP-1 抗体对喉癌 Hep-2 细胞株促血管生成的影响(transwell 小室检测体外血管形成实验) 取对数生长期细胞，分设处理组及对照组：处理组细胞预先用最佳浓度 NRP-1 抗体干预，对照组在培养基中加入等量 PBS，均作用48 h 后用胰蛋白酶消化配制成的单细胞悬液，调整密度至 2×10^5 个

/ml，加入 24 孔板，每组设 3 孔，每孔 100 μl。10 μl matrigel 胶和 40 μl 1640 培养液加入 Trancwell 上室（8.0 μl 膜孔径）置紫外灯下过夜促凝。取对数生长期的 HUVEC 细胞，胰蛋白酶消化配制成单细胞悬液，调整浓度为 5×10^5 个 /ml，取 400 μl 加入 Transwell 上室。37 ℃、5% CO_2 及饱合湿度环境下培养 96 h，取出 Transwell 小室，95%酒精固定上室细胞 30 min，HE 染色。随机选择 5 个视野，倒置显微镜拍照并用 Image-Pso Plus 显微图象分析系统计算视野中血管长度。

1.3 统计学分析

所有数据经 Excel 数据库整理，细胞数目及粘附率以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用 SPSS15.0 统计软件进行统计，单因素直线相关分析抗体浓度与细胞增殖抑制率，组间比较采用 t 检验及 t' 检验，以 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 NRP-1 抗体对喉癌 Hep-2 细胞株增殖能力的影响

重组 NRP-1 抗体作用于 Hep-2 细胞 48 h 后，与对照组相比，细胞生长受到明显抑制，抑制率随浓度的升高而增高（$r=0.624$，$P<0.01$）。当重组 NRP-1 抗体浓度达 10 μg/ml 时，Hep-2 细胞的生长抑制达 50%，故确定 10 μg/ml 为最佳作用浓度，见图 2。

2.2 NRP-1 抗体对喉癌 Hep-2 细胞株迁移力、粘附力及侵袭力的影响（见表 1，图 3，4）

2.3 NRP-1 抗体对喉癌 Hep-2 细胞株促血管生成的影响

在体外血管形成实验中，对照组 Hep-2 细胞作用下的血管内皮细胞数目较处理组多，更易形成双层细胞平行构建的管状结构，在主要管状结构附近有更多血管内皮细胞聚集，有分出分支的趋势。而处理组内皮细胞少，散在分布，偶可见相邻内皮细胞胞浆有相连，但形成的平行管状结构较少，未见分支（见图 5）。

表 1 NRP-1 抗体对喉癌 HeP-2 细胞株迁移能力、粘附率、侵袭力影响

	处理组	对照组	t 值
迁移能力（细胞个数）			
	6.13 ± 4.67	16.23 ± 16.72	4.365**
黏附率			
30 min	46.88 ± 6.47	58.53 ± 8.06	3.103**
60 min	52.80 ± 4.00	65.58 ± 11.93	3.212*#
90 min	53.02 ± 7.77	73.42 ± 16.56	3.465*#
120 min	57.92 ± 5.48	79.66 ± 15.79	2.450**
侵袭力（细胞个数）			
	1.976 ± 0.747	7.868 ± 0.297*	5.864**

注：*$P<0.05$，**$P<0.01$ #t' 检验

表 2 NRP-1 抗体对喉癌 HeP-2 细胞株促血管生成的影响

处理组（管长）	对照组（管长）	t 值
870 ± 592	2254.60 ± 652.89	3.510**

注：**$P<0.01$

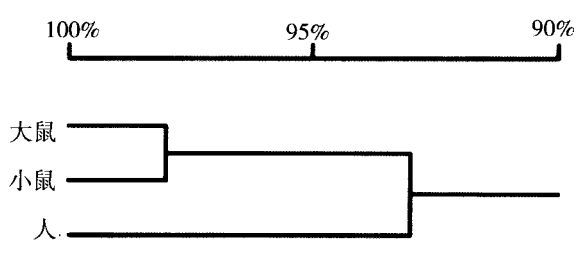


图 1 重组鼠 NRP-1 抗体及人 NRP-1 抗体蛋白同源性比较

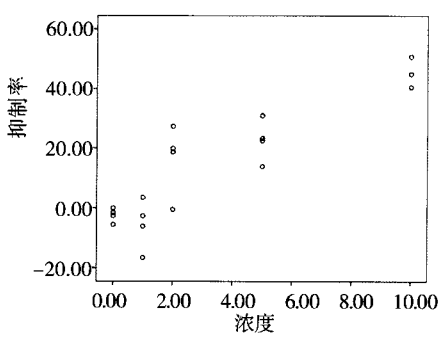
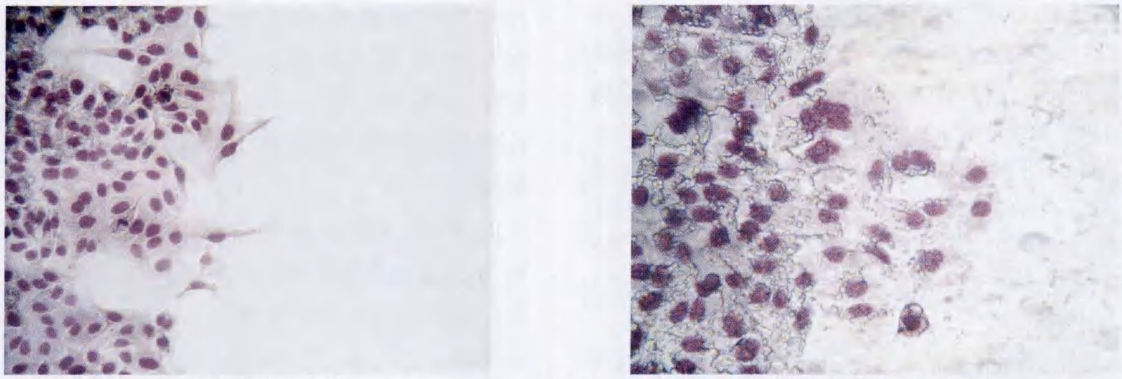
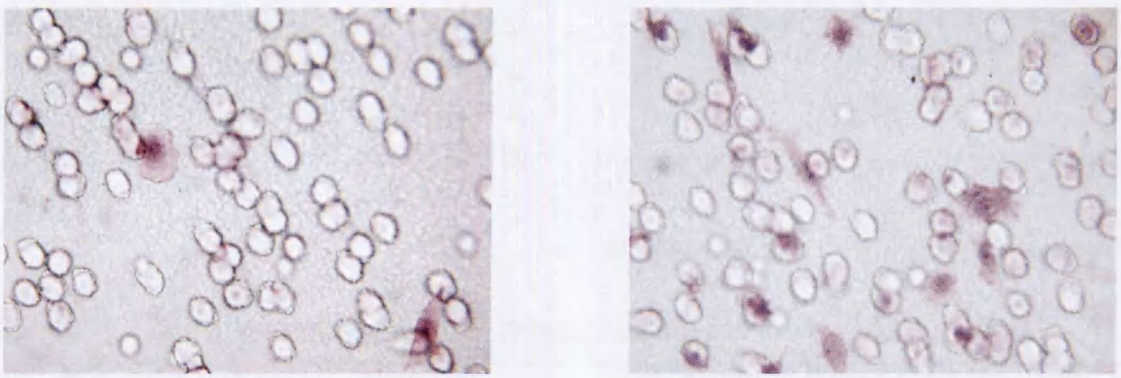


图 2 不同浓度 NRP-1 抗体对 Hep-2 细胞增殖的影响



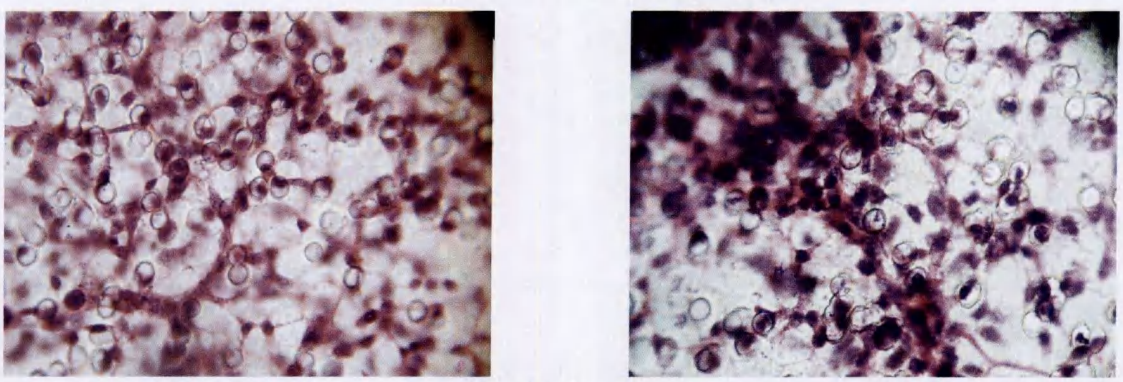
A. 处理组细胞 迁移出的细胞数为 4 个　　B. 对照组，迁移出的细胞数为 18 个（SP × 200）

图 3　NRP-1 抗体对 Hep-2 细胞迁移性的影响



C. 处理组细胞　　D. 对照组细胞（SP × 200）

图 4　NRP-1 抗体对 Hep-2 细胞侵袭性的影响



A. 处理组，血管内皮细胞多散在分布，连接的细胞多呈单层，无明显管腔结构；B. 对照组血管内皮细胞可组成双层细胞平行排布的管腔样结构，管腔一端可见分出的血管分支（SP × 200）

图 5　NRP-1 抗体对 Hep-2 细胞促体外血管生成的影响

3　讨　论

NRP-1 是位于染色体 10p12 基因编码的Ⅰ型跨模糖蛋白，为 collapsin/semaphorin 家族受体，在胚胎发育过程中表达于形成中的神经系统、心血管系统及骨骼肌系统，在神经细胞导向、轴突生长方面发挥调节作用，在成人则主要表达于内皮细胞、肿瘤细胞以及骨髓基质细胞、成骨细胞、角化细胞。

现已证实 NRP-1 在多种肿瘤组织如星形胶质细胞瘤、胰腺癌、乳腺癌、胃癌、结肠癌、喉癌、食管鳞癌、前列腺癌、黑色素瘤、白血病及多种癌细胞株中 NRP-1 蛋白均呈高表达。而且在不同特性的肿瘤中表达也有差别：Broholm 等[7]通过对 WHO 分级Ⅱ级和Ⅳ级的星形胶质细胞瘤研究发现肿瘤细胞和内皮细胞上 NRP-1 在Ⅳ级的阳性率明显高于Ⅱ级，且两者的差别有统计学意义；Bachelder 等[8]在乳腺癌细胞株的研究中发现，NRP-1 表达于转移乳腺

癌细胞，而在非转移细胞中并不表达，提示了 NRP-1 在肿瘤侵袭转移过程中起到重要作用。

以往的报道指出由于 NRP-1 的胞内段只有约 40 个氨基酸，无可识别的结构域，故其在肿瘤中主要作为血管内皮细胞表面 VEGF165 的共受体，增强 VEGF165 与 VEGFR-2 的结合能力，促进肿瘤血管的生成，加强肿瘤的血供，并为肿瘤细胞的侵润及远处转移提供便利。本实验用特异性抗体阻断喉癌 Hep-2 细胞株中 NRP-1 的表达后，癌细胞培养基培养 HUVEC 所形成的管状结构长度较对照组明显减少，分支趋势少见，提示喉癌中除血管内皮细胞表面的 NRP-1 可调节肿瘤血管生成外，喉癌细胞自身所表达的 NRP-1 也可能通过促癌细胞旁分泌血管生成调节因子促肿瘤血管生成。

虽然已证实在多种肿瘤细胞中 NRP-1 均高表达，但其对肿瘤细胞自身的作用报道不多。Miao 等[9]采用一四环素诱导启动子使 Dunning 大鼠前列腺癌细胞 AT2.1 过量表达 NRP1，伴随 NRP-1 表达增加，肿瘤细胞迁移活性及 VEGFI65 结合活性增加，然而 NRP-1 的诱导表达并未影响肿瘤细胞增殖活性；Timoshenko 等[10]发现通过 SiRNA 阻断了 NRP-1 表达后 VEGF-C 对乳腺癌 MDA-MB-231 和 Hs578T 细胞株的迁移作用受到了部分抑制；Hong 等[11]发现 NRP-1 可以作为非小细胞肺癌复发、预后不良的独立预后因子，通过 NRP-1 SiRNA、可溶性 NRP-1、合成的抗 NRP-1 肽段均可以抑制小细胞肺癌癌细胞的迁移侵润、复足形成及癌细胞在活体内的癌巢、血管形成、远处转移。Hervé 等[12]在研究 VEGF189 时指出 NRP-1 可在无 VEGFR-2 表达、VEGFR-1低表达的乳腺癌细胞株中独立介导 VEGF189 对乳腺癌细胞株的增殖及异质粘附作用。我们用重组 NRP-1 抗体对 Hep-2 细胞进行干预，Hep-2 细胞的增殖活性明显下降，细胞体外迁移粘附及侵袭能力明显减弱，阻断了 Hep-2 细胞中 NRP-1 的表达后，体外癌细胞促血管形成的作用也明显减弱，本实验提示 NRP-1 可以提高喉癌的侵袭及转移能力，其对癌细胞的作用也是其影响肿瘤内血管发生的途径之一并且其作可不依赖于 VEGFR-2。关于 NRP-1 的下游调节机制目前尚无定论，Ling 等[13]认为 NRP-1 胞外区的 C 末端可能通过与其下游因子 GIPC（NRP-1 interacting protein）PDZ 区域结合，通过 PI3K/AKT 途径下调 P53 及 FOXO1/FOX3a，上调 P21 增强调节内皮细胞的活性。Banerjee 等[14]也发现 VEGF 165 可以通过 neuropilin-1-VEGFR1-PI3K 途径促进动脉平滑肌细胞的迁移，但其在肿瘤细胞中的下游因子及作用机制还待进一步研究。

多项研究表明 NRP-1 不仅是 VEGF165、Semaphorin3A（Sema3A）的受体，它也可以和其他生长因子结合，独立或协同传递生长因子对细胞的信号刺激。现已证实的 NRP-1 配体有 Sema3A 以及 VEGF 家族成员 VEG-A165、VEGF-A189、VEGF-B、VEGF-E、PGF-2[15~18]；最近有学者发现 Galectin-1（Gal-1）也可单独与 NRP-1 结合增强 VEGF-A—VEGFR-2 对血管内皮细胞的增殖及迁移作用[19]；Sulpice 等[20]证实在 HUVEC 中，NRP-1 作为 HGF 的受体对细胞的增殖起作用。这些研究提示 NRP-1 通过介导不同生长因子的信号转导在肿瘤的发生发展中起着复杂多样的作用，其可成为抗肿瘤治疗的新靶点。

参 考 文 献

[1] Osada H, Tokamoga T, Nisk M, et al. Overexpression of the neuropilin-1(NRP1)gene correlated with poor prognosis in human glioma [J]. Anticancer Res, 2004, 24: 547-552.

[2] Vanveldhuizen P J, Zulfiqar M, Banerhee S, et al. Differential expression of neuropilin-1 in malignant and benign prostatic stromal tissue[J]. Oncol Rep, 2003, 10: 1067-1071.

[3] Lu L, Zhang L, Xiao Z J, et al. Expression and effect of neuropilin-1 in acute myeloid leukemic cells[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2007, 15(6): 1150-1155.

[4] 张苏琳，孔维佳.Neuropilin-1 在喉癌组织及喉癌细胞系中的表达[J]. Clin otor-hinolaryngol(China), 2006, 120(14): 634-635.

[5] 许 波，李 刚，王振华，等. 20(S)-原人参二醇衍生物对 HT1080 细胞侵袭转移的影响[J]. 山东大学学报（理学版），2007, 3(42): 84-88.

[6] 刘 莉，高建思，孙启鸿.Neuropilin-1（NRP1）的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志，2007, 23(4): 383-384.

[7] Broholm H, Laursen H. Vascular endothelial growth factor(VEGF) receptor Neuropilin-1's distribution in astrecytic tumors[J]. APMIS, 2004, 12(4-5): 257-263.

[8] Bachelder RE, CragoA, Chung J, et al. Vascular endothelial growthfactoris an autoc fine survival factor for neuropilin-1 expressing breast carcinoma cells[J]. Cancer research, 2001, 61(15): 5736-5740.

[9] Miao HQ, Lee P, Lin H, et al. Neuropifin-1 expression by tumor cells promotes tumor angiogenesis and progression[J]. FASEB J, 2000, 14(151): 2532-2539.

[10] Timoshenko AV, Rastogi S, Lala PK. Migration-promoting role of VEGF-C and VEGF-C binding receptors in human breast cancer cell[J]. Br J Cancer, 2007, 97(8): 1090-1098.

论 著 文章编号:0253-3626(2008)12-1484-04

抑癌基因maspin在肝癌中的蛋白表达与AFP的相关性和其临床意义

阎 雄

(重庆医科大学附属第一医院普外科,重庆 400016)

【摘 要】目的:研究抑癌基因maspin在肝癌中的蛋白表达与AFP的相关性,并讨论其在肝癌中的临床意义。方法:用免疫组织化学方法检测2004年3月~2005年12月我院肝胆外科30例肝癌病人和30例来源于外伤及非肝病患者的正常肝组织(Normal tissue,NT)、癌旁组织(Paratumor tissue,PT)和肝癌组织(Tumor tissue,TT)中maspin和AFP的蛋白表达,检测其面密度(Aeral density,AD)。结果:(1) 在正常肝组织、癌旁组织和肝癌组织中maspin蛋白的面密度分别是20 712.48 ± 1 826.28,7 347.40 ± 441.16,85.68 ± 19.81,而AFP蛋白的面密度分别是66.00 ± 10.70,7 005.04 ± 335.69,13 094.00 ± 516.32,两者相比,差异有统计学意义($P<0.05$);(2)在正常肝组织、癌旁组织和肝癌组织中maspin和AFP的相关性比较,Perason系数=-0.9815,r为负值。结论:在正常肝组织、癌旁组织和肝癌组织中maspin的蛋白表达,呈逐渐下降的趋势,在正常肝组织表达最高,在癌旁组织中表达较低,而在肝癌组织中表达最低;而AFP的蛋白表达却正好相反;maspin蛋白和AFP蛋白呈负相关,maspin与肝癌的恶性程度呈负相关。因此maspin可以作为判断肝癌恶性程度的指标之一。

【关键词】抑癌基因maspin;原发性肝癌;AFP;免疫组织化学

【中国图书分类法分类号】R446.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-03-07

The expression of cancer suppressor gene maspin in the HCC and its correlation with AFP and its clinical significance

YAN Xiong

(*Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the protein expression of maspin in the HCC and its correlation with AFP, and to discuss its clincal significance. *Methods*: the protein expressions of maspin and AFP in the normal liver tissue(NT), paratumor tissue(PT) and liver tumor tissue(TT) were detected with immunohistochemistry and their area densities were measured. A total of

作者介绍:阎 雄(1964-)男,主治医师,博士,研究方向:肝胆疾病。

[11] Hong T M, Chen Y L, Wu Y Y, et al. Targeting neuropilin 1 as an antitumor strategy in lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(16): 4759-4768.

[12] Hervé M A, Buteau-Lozano H, Vassy R, et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor 189 in breast cancer cells leads to delayed tumor uptake with dilated intratumoral vessels[J]. Am J Pathol, 2008, 172(1): 167-178.

[13] Ling W, Dutta S K, Kojima T, et al. Neuropilin-1 Modulates p53/Caspases Axis to Promote Endothelial Cell Survival[J]. PLoS ONE, 2007, 2(11): e1161.

[14] Banerjee S, Mehta S, Haque I, et al. VEGF-A165 induces human aortic smooth muscle cell migration by activating neuropilin-1-VEGFR1-PI3K axis[J]. Biochemistry, 2008, 47(11): 3345-3351.

[15] Soker S, Takashima S, Miao H Q, et al. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isform-specific receptor for vascular endothelial growth factor[J]. Cell, 1998, 92(6): 735-745.

[16] Miao H Q, Klagsbrun M. Neuropilin is a mediator of angiogenesis [J]. Cancer Metast Rev, 2000, 19(1-2): 29-37.

[17] Soker S, Fidder H, Neufeld G, et al. Characterization of novel vascular endothelial growth factor(VEGF) receptors on tumor ceils that bind VEGFI65 via its exon 7-encoded domain[J]. J Biol Chem, 1996, 271(10): 5761-5767.

[18] Hervé M A, Buteau-Lozano H, Vassy R, et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor 189 in breast cancer cells leads to delayed tumor uptake with dilated intratumoral vessels[J]. Am J Pathol, 2008, 172(1): 167-178.

[19] *Hsieh S H, Ying N W, Wu M H, et al. Galectin-1, a novel* ligand of neuropilin-1, activates VEGFR-2 signaling and modulates the migration of vascular endothelial cells[J]. Oncogene, 2008, [Epub ahead of print]

[20] Sulpice E, Plou ë t J, Berg é M, et al. Neuropilin-1 and neuropilin-2 act as coreceptors, potentiating proangiogenic activity[J]. Blood, 2008, 111(4): 2036-2045.

(责任编辑:关蕴良)